

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
総括研究報告書

「難治性腎疾患に関する調査研究」

責任研究分担者

丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・教授

研究分担者

横山 仁 金沢医科大学医学部・腎臓内科学・教授  
旭 浩一 福島県立医科大学医学部・生活習慣病・慢性腎臓病(CKD)病態治療学講座・准教授  
長田 道夫 筑波大学医学医療系・腎・血管病理学・教授  
安藤 昌彦 名古屋大学医学部附属病院・先端医療・臨床研究支援センター・准教授  
服部 元史 東京女子医科大学・腎臓小児科・教授  
柏原 直樹 川崎医科大学・腎臓・高血圧内科・教授  
和田 隆志 金沢大学大学院医学系研究科 血液情報統御学/腎臓内科学・臨床検査医学・教授  
川村 哲也 東東京慈恵会医科大学附属病院・臨床研修センター・教授  
鈴木 祐介 順天堂大学医学部・腎臓内科・教授  
山縣 邦弘 筑波大学医学医療系・臨床医学域腎臓内科学・教授  
杉山 齊 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・慢性腎臓病対策腎不全治療学・教授  
猪阪 善隆 大阪大学大学院・老年・腎臓内科学・教授  
坪井 直毅 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・准教授  
武藤 智 帝京大学医学部・泌尿器科・准教授  
堀江 重郎 帝京大学医学部・泌尿器科学講座・教授  
岩野 正之 福井大学医学部・腎臓病態内科学・教授  
成田 一衛 新潟大学大学院医歯学総合研究科・内部環境医学講座・教授  
岡田 浩一 埼玉医科大学医学部・腎臓内科・教授  
本田 雅敬 東京都立小児総合医療センター・院長  
藤元 昭一 宮崎大学医学部医学科・血液・血管先端医療学講座・教授  
要 伸也 杏林大学医学部・第一内科・教授  
柴垣 有吾 聖マリアンナ医科大学・腎臓高血圧内科・教授  
望月 俊雄 東京女子医科大学医学部・多発性のう胞腎病態研究部門・特任教授

**研究要旨**

IgA 腎症、急速進行性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎は、これまで進行性腎障害調査研究班の活動により疾患概念が明確にされてきたが、依然として治療法は確立されておらず、腎予後・生命予後は良好とは言えない。本邦における腎臓疾患の疫学的全体像を把握するため、本研究班は日本腎臓学会と連携し、ウェブベースの腎疾患登録システムを立ち上げてきた。H19年からH28年の期間で同レジストリーは3万症例以上の登録をみせた。H28年度は少子高齢化するわが国における重点疾患を中心とした腎臓病の実態を腎臓病総合レジストリー（腎生検例 JRBR/非腎生検例 JKDR）および全国アンケート調査を用いて調査した。

また、本研究班のこれまでの研究班の成果として、昨年度わが国で初めてとなるエビデンスに基づく診療ガイドラインを公表した。本年度は腎臓病総合レジストリーおよび全国アンケート調査結果の検証結果を踏まえ、ガイドラインの各クリニカルクエスチョンに対するステートメントを決定し、重点腎臓病4疾患のガイドライン改訂版を作成した。今後もガイドラインの普及、診断基準・重症度分類・治療指針の検証（日本人の臨床データの収集と諸外

国のガイドラインとの比較を含む)を通じ、診療ガイドラインをよりプラクティカルなものにアップデートすることが、疾患のアウトカム改善のために極めて重要な課題となる。

さらに日本小児腎臓病学会とも連携し、小児期からの移行(Transition)症例についても調査研究対象とし、診療ガイドライン新規作成を目標とした。世界で初めての大規模な「移行(transition)」に関する実態調査に基づき、H28 年度移行医療に関する診療ガイドラインを発表した。

本研究は、研究目標を達成するために効率的な研究組織を構築して研究を進め、その成果を政策提言や双方向的な情報発信を行い、その成果を社会に還元しようとするものである。このような取り組みは世界的にも例がなく、本研究は極めて独創性の高い研究である。

## A . 研究目的

対象重点4疾患(IgA腎症、急速進行性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎)について、これまでの研究で確立したウェブ疾患登録のシステム改良による予後追跡、Mindsの作成手順に則った形ですでに作成した診療ガイドラインの臨床現場への普及、同ガイドラインの検証と改訂、疾患ごとのコホート(二次研究)の推進、

小児期からの移行(Transition)の調査研究および診療ガイドラインの作成、研究成果を、社会・患者と双方向的に共有するための啓発活動(ホームページの充実など)。さらに3年間の研究から得られた研究成果をもとにリサーチクエスションの立案と政策提言。以上を研究目的とした。

## B . 研究方法

### < 研究班全体組織図の設立 >

研究組織は、研究班全体を統括する「研究管理推進委員会」のもとに「疾患登録・調査研究分科会」と「診療ガイドライン分科会」の2つの分科会を置き、それぞれに分科会責任者を定めた(2014年度)。「疾患登録・調査研究分科会」はさらに疾患登録・調査研究分科会および重点4疾患(IgA腎症、急速進行性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎)の各ワーキンググループ(WG)に、「診療ガイドライン分科会」も同じく重点4疾患ガイドラインワーキンググループ(GL-WG)に細分化され、それぞれ責任研究分担者のもとに研究分担者、協力者による

研究グループを組織した。移行医療に関しては疾患登録・調査協力、診療ガイドライン両分科会の下にWG、GL-WGを設置した。(研究組織図)

「研究管理推進委員会」は研究代表者が委員長を務め、委員は各分科会責任分担研究者・臨床疫学者・事務局で組織され、予め定めた研究計画の進捗状況のチェックと分科会へのサポートを行うとともに、社会への情報発信についても事務局を通じてこれを企画・実行した。疫学者による臨床研究プロトコルの確認ならびに研究支援のもと遂行された研究成果進捗状況は、年4回分担研究者全員による会議の場において逐一報告された。また、本研究班で明確にできなかった課題を班内外の専門家の意見を広く聴取りリサーチクエスションとして抽出した。

### < 疾患登録・調査研究分科会 >

腎臓病総合レジストリーに2007年7月より2016年6月までに登録された33,960件(JRBR 31,409件; JKDR 1,711例; 糖尿病、JDMCS 535例; 慢性腎臓病/保存期腎不全; CKD/CRF304例)より血清クレアチニンによる推算糸球体濾過率(eGFR)の判定が可能であった33,412例を抽出し、重点疾患別の臨床評価およびCGA分類に基づくリスクと登録時の慢性腎臓病(CKD)・病診連携紹介基準による検出率を検討した。さらに登録における臨床病理学的問題点と重点疾患の疫学調査を実施した。

## 1. IgA 腎症WG

### 「IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する前向きコホート研究 (J-IGACS)」

本研究は、新たな予後分類（組織学的ならびに臨床的重症度、透析導入リスク層別化）の妥当性の検証とさらなるブラッシュアップを目的としている。新規の症例登録は平成 27 年 9 月に打ち切られ、最終的な参加施設は 51 施設、総登録症例数は 1,131 例であった。透析導入リスクの分類が可能であった 805 例のうち、追跡データが入手できた 758 例を解析した。

### 「IgA 腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究」

全国 49 施設の協力の下、2002 年より 2004 年までの 3 年間に初回腎生検で診断された 18 歳以上の IgA 腎症患者 1,174 症例が登録され、そのうち十分なデータの揃った 1,088 症例を解析した。

### 「IgA 腎症における病理組織分類 (Oxford 分類)を用いた予後予測モデルの構築 ~ 国際共同研究 ~」

Oxford 分類を元にした予後予測モデルを構築し、複数のコホート研究における検証を行うことを目的としている。腎生検時、経過観察時それぞれに観察項目を設定し、データの収集を行った。一次エンドポイントは eGFR の 50%減少もしくは末期腎不全への進展とし、腎生検からのエンドポイントまでの経過時間について Cox 比例ハザードモデルを用いた予後予測モデルを構築した。

## 2. 急速進行性糸球体腎炎WG

### 「ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV-RPGN)」

本研究は難治性腎疾患研究班、難治性血管炎研究班と共同で作成した RPGN の約 60%を占める ANCA 関連血管炎を対象とした各施設全例登録の前向き観察研究である。両研究班に所属する全国 48 施設が参加し、平成 23 年春～平成 25

年 12 月の期間に症例登録を進めた（目標登録症例数 250 例）。本研究は、生体試料を含む各サンプルのバンク化を特徴としている（血清、尿、RNA、腎生検バーチャルスライド、呼吸器画像）。

### 「RPGN アンケート調査」

平成 21-23 年度の新規受療した RPGN 症例の調査を実施。一次調査で RPGN 新規受領患者ありと回答のあった 289 診療科を対象に、郵送でのアンケート調査を実施。

### 「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」

平成 19～27 年の期間に JKDR/JRBR に登録された RPGN 症例を抽出し、登録症例数の経年変化、臨床病理学的パラメーターの関連性の検討を行った。

## 3. ネフローゼ症候群WG

難治性ネフローゼ症候群は、腎疾患の中でも最も治療が困難な疾患群と言える。また、本研究を進める中で、本邦のネフローゼ症候群には海外からの報告とは違う臨床的特徴があることがわかってきた。本研究では、ネフローゼ症候群の診断および治療をより確実かつ安全なものにするために疫学調査とその解析を行った。

本邦におけるネフローゼ症候群の疫学情報（寛解率、再発率、腎機能低下、発症原因、治療法の有効性）の検討は十分でなかったため、平成 22 年度厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究で改定されたネフローゼ症候群の治療効果判定基準に基づき、日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS) を行っている。JNSCS には有効症例数 396 例の一次性ネフローゼ症候群が登録された。JNSCS は、微小変化型ネフローゼ症候群の前向きコホートとしては世界最大である。また、日本の膜性腎症のコホートとしても過去最大である。上記登録患者のうち、腎生検前に治療開始となった症例などを除いた 380 名の一次性ネフローゼ症候群を解析対象とした。平成 28 年度は、JNSCS の外的妥当性を検討するために、日本腎臓学会のレジストリーである J-RBR との年

年齢分布や腎生検時の病態について比較を行った。また、JCNS-In 研究として J-CKD-DB 研究と連携し、電子カルテから直接データを抽出するシステムであるコホートメーカーを開発している。さらにネフローゼ症候群をきたす希少疾患についてもレジストリー登録を行うこととし、MPGN について解析を行うとともに、C3 腎症に関して補体学会とも連携しレジストリー登録のための倫理委員会申請を開始した。

#### 4. 多発性嚢胞腎WG

##### 「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」

342 例が登録された。男性 132 例 (38.6%)、女性 210 例 (61.4%)。平均年齢  $51.5 \pm 13.3$  歳。合併症では肝嚢胞は 272 例 (79.5%)、脳動脈瘤 63 例 (18.4%)、心臓弁膜症 67 例 (19.6%) を認めた。2017/2/1 時点の中間集計では、1 年目 329 例 (96.2%)、2 年目 312 例 (91.2%)、3 年目 290 例 (84.8%)、4 年目 245 例 (71.6%)、5 年目 173 例 (50.6%) が登録終了している。登録時をベースラインとして ANOVA 解析すると、eGFR の有意低下に反し、両側腎容積に有意差を認めなかった。降圧療法は登録時 273 例 (79.8%)、1 年目 260 例 (79.0%)、2 年目 244 例 (76.7%)、3 年目 226 例 (77.7%)、4 年目 196 例 (79.4%)、5 年目 133 例 (74.7%) に行われた。いずれの時期においても有意な治療頻度の差を認めなかった。トルバプタンによる治療は 5 年目において 22 例 (12.7%) の症例に対して行われている。

##### 「常染色体優性多発嚢胞腎 (ADPKD) 患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査」

対象群 54 例、コントロール群 57 例が登録され、計 96 例が 3 年目までの観察記録が終了した。登録時 QOL 調査では FACT-Hep  $55.8 \pm 11.1$  点 (0-72 点)、FANLTC  $72.6 \pm 13.9$  点 (0-104 点) であった。FANLTC ( $p=0.0499$ )、FACT-Hep ( $p<0.0001$ ) いずれも対象群とコントロール群の間で有意差を認めた。経年変化を 1 年後 ( $n=102$ )、2 年後 ( $n=99$ )、3 年後 ( $n=96$ ) まで確認した。包括的 QOL の経年変化は、 $p=0.0082$  と肝嚢胞が大きい症例群の方が有意な QOL の低下を認めた。また、 $p=0.0053$  と肝実質に対す

る嚢胞の割合が増大するにつれて包括的 QOL が有意に低下した。肝特異的 QOL も、肝嚢胞の割合が 25%以上の群が有意な QOL 低下を認めた ( $p=0.0060$ )。肝嚢胞の割合が 0-24%、25-50%、50-75%、75%以上の 4 群で比較すると、 $p=0.0015$  と肝嚢胞が大きいほど有意な肝特異的 QOL の低下を認めた。

#### 5. 移行 (Transition) WG

小児期に発症した慢性疾患患者の成人医療への移行 (transition) が国内外で注目されている。国際腎臓学会と国際小児腎臓学会より、腎臓病患者の移行医療に関するステートメントが報告され (Kidney Int 80:704, 2011)、各国の実情に応じた移行医療の実践が求められている。そこで、わが国の実情を明らかにする目的で、成人期に達した小児期発症慢性腎臓病 (C-CKD) 患者の移行に関する全国実態把握調査を行った。2014 年 10 月に、日本腎臓学会評議員、日本小児腎臓病学会代議員、日本小児泌尿器科学会評議員が在籍する診療科に対してアンケート調査を行った。一次調査として、2014 年 9 月末の時点での成人期 (20 歳以上) に達した C-CKD 患者の有無と移行プログラムや移行メディカルスタッフの有無を、そして C-CKD 患者ありの診療科に対しては二次調査として、これら症例の原疾患、転科時の年齢や転科の契機、転科できていない症例ではその理由、そして最終学歴や調査時の就労状況などを調査した。

##### <診療ガイドライン分科会>

本研究班の前身にあたる難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究により、4 疾患 (急速進行性糸球体腎炎、IgA 腎症、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎) それぞれの診療ガイド (2012 年)、エビデンスに基づく診療ガイドライン (2014 年) が発行された。本分科会では、これらの評価と Up-to-date な改訂作業を行った。加えて、小児から成人 (小児科-内科) へのトランジションに関するガイドラインを作成した。2016 年度は各 CQ に対するステートメントを決定し、また日本腎臓学会の腎臓病

レジストリー（J-KDR）の疫学データ等を更新し、それらを加えた形で4疾患ガイドラインの改訂版を作成した。

## C. 研究結果

### < 疾患登録・調査研究分科会 >

重点疾患である IgA 腎症および紫斑病性腎症は、それぞれ 9,454 件（J-RBR の 30.1%）、951 件（IgA 腎症の 10%）が登録されていた。ネフローゼ症候群は臨床診断および検査成績より 7,728 件が抽出され、うち腎生検は 7,340 件（95.0%）に施行されていた。また、急速進行性腎炎症候群（RPGN）は 1,927 例（腎生検施行 1,863 例、96.2%）であり、多発性嚢胞腎（PKD）は 409 例であった。これについて、全国疫学アンケート調査の 2007～2015 年度の日腎研修施設における新規受療患者推計数の比較では RPGN において 2011 年度から認められた経年的増加傾向は 2014 年度から鈍化傾向が続いていた。eGFR からの CGA 分類 G stage では、G1 7,705 例（23.1%）、G2 9,788 例（29.3%）、G3a 5,416 例（16.2%）、G3b 4,609 例（13.8%）、G4 3,336 例（10.0%）、G5 2,529 例（7.6%）であった。さらに、CGA 分類高リスク（赤）は、判定可能であった 33,402 例中 13,405 例（40.1%）であり、うち IgA 関連腎疾患が 21% を占めた。また、全例が慢性腎臓病（CKD）・病診連携紹介基準で検出された。重点疾患の発症ピークは人口動態に対応し、IgA 腎症では女性における増加を反映して 20～49 歳と 2010～2014 年の人口第 1 ピークに、ネフローゼ症候群および RPGN では、60～79 歳と第 2 ピーク（高齢層）に一致していた。

以上の臨床的背景に加えて、腎病理診断調査において、腎硬化症と分節性硬化の診断標準化の必要性が指摘された。また、病理診断精度管理に関して、病因分類・病型分類の概念の重複や病型分類の定義が曖昧なことが精度に影響していると思われる、これらを踏まえた登録内容の改善を検討した。

### 1. IgA 腎症WG

「IgA 腎症前向きコホート研究（J-IGACS）」の解析では、血清 Cr が基礎値の 1.5 倍に達した症例は、低リスク群で 285 例中 4 例（1.4%）、

中等リスク群で 276 例中 7 例（2.5%）、高リスク群で 134 例中 11 例（8.2%）、超高リスク群 63 例中 22 例（34.9%）であった。血清 Cr の 1.5 倍化をエンドポイントとした累積イベント発生率には 4 群間で有意差が認められた。平均 43.8 ヶ月の追跡期間における血清 Cr 値の 50% 増加の累積イベント発生率は、低リスク群に比べて高リスク群および超高リスク群で有意に高く、本予後分類の妥当性が示された。

### 「IgA 腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究」

傾向スコアにより、臨床的背景をマッチさせた解析において、扁摘・ステロイドパルス療法群における血清 Cr の基礎値からの 1.5 倍増および 2.0 倍増の累積イベント発生率は、ステロイドパルス単独療法群に比べて有意に低値であった。したがって、後方視的研究の結果から、扁摘・パルス療法はステロイドパルス療法に比べて、腎予後に対して有用であることが示唆された。

### 「IgA 腎症における病理組織分類（Oxford 分類）を用いた予後予測モデルの構築 ～国際共同研究～」

登録期間中（2015 年 10 月～2016 年 3 月末）に計 7 施設（順天堂大、久留米大、慈恵医大、藤田保健衛生大、聖マリアンナ医大、宮崎大、名古屋大）から 636 例の登録を行った。本年度はデータの確認作業（データクリーニング）を中心にを行い、より精度の高いデータセットの作成を目指した。また、2016 年 11 月に米国シカゴで行われたアメリカ腎臓学会総会においてプロジェクトの全体が発表された（“A global platform for prediction modeling in 4915 patients with IgA nephropathy from Asia, Europe and the Americas”）。この会議において、本邦からのデータセットは質の高さが評価された。

### 2. 急速進行性糸球体腎炎WG

「ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究（RemIT-JAV-RPGN）」

平成 25 年 12 月 31 日で登録終了し、目標症例 250 例を大きく上回る 321 例の ANCA 関連血管炎

が登録された。登録 321 例の疾患の内訳は、RPGN の代表的な原因疾患である顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 198 例、他、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) 28 例、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 53 例、分類不能型 42 例であった。登録 321 例のうち、171 例 (53%) が RPGN であり、各疾患別の RPGN の頻度は、MPA 198 例中 144 例 (73%) と高頻度であり、続いて GPA 53 例中 19 例 (36%)、分類不能型 42 例中 8 例 (19%) であり、RPGN を呈した EGPA は含まれなかった。既報の 3 つの重症度分類 (EUVAS 重症度分類、RPGN 臨床重症度、Five-factor score 2009) と 6 カ月後の寛解率・生命予後と比較検討した。寛解率では、各分類別の疾患群間で有意な差がみとめられなかった。一方、生命予後に関しては、非 RPGN 症例を含んだ検討ではあるが、RPGN 臨床重症度の Grade 間の層別化が確認できた。サンプル収集に関しては、血清 247 例、尿 210 例、腎生検パーチャルスライド 81 例、呼吸器画像 245 例の登録時サンプルをバンク化している。腎生検病理組織に関しては、81 例中観察状態の適した 70 例を解析対象とした。EUVAS 系球体組織分類の内訳は、Focal class 31 例 (43.7%)、Crescentic class 12 例 (16.9%)、Mixed class 17 例 (23.9%)、Sclerotic class 10 例 (14.1%) であった。

### 「RPGN アンケート調査」

平成 27 年 1 月 27 日現在、110 診療科 (38.1%) より回答を得た。うち 98 診療科より RPGN 症例ありとの回答があり、RPGN 1,021 例のアンケートを回収した。平成 8 年アンケート調査開始からの累積症例数は 3,177 例に達している。診断時の血清クレアチニン値の年次推移は緩やかに低下傾向にあり、時代とともに早期診断が進んでいることを示唆している。登録症例の抗体別病型の内訳は MPO-ANCA 陽性 RPGN 651 例 (63.8%) と大半を占め、二番目はその他の RPGN 272 例 (26.6%) であった。他、抗 GBM 抗体陽性 RPGN 49 例 (4.8%)、PR3-ANCA 陽性 RPGN 23 例 (2.2%)、ANCA+抗 GBM 抗体陽性 RPGN 19 例 (1.9%)、両 ANCA 陽性 RPGN 7 例 (0.7%) であった。また、臨床重症度は Grade I 319 例 (31.2%)、Grade II 529 例 (51.8%)、Grade III 150 例 (14.7%)

Grade IV 23 例 (2.3%) であり、平成 14-18 年の登録症例と比較し、Grade I 症例が増加傾向にあった。予後に関して、平成 14-18 年以前の症例と比較し生命予後は改善していた一方で、腎予後はむしろ悪化していた。

### 「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」

JKDR/JRBR で登録された患者の中で RPGN の占める割合は、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群に次いで 6.6% (1,667/25,201 例) の頻度を占め (図 2) RPGN の 51.6% (860 例) を MPO-ANCA 陽性腎炎、5.3% を抗 GBM 抗体型腎炎、2.6% を PR3-ANCA 関連腎炎を占め (3 疾患で 59.5%)、63.9% が半月体壊死性系球体腎炎であることが示された。3 疾患は半月体形成性壊死性 GN の割合が高く (約 90%)、GBM・MPO-ANCA は腎機能低下例が多い。MPO-ANCA では高齢者の割合が多く (65 歳以上 72.0%)、GBM は腎機能高度低下例の割合が高い (93.2%)。また、RPGN 症例を慢性腎臓病の CGA 分類ヒートマップに当てはめると、RPGN の 92.6% (1,519/1,641 例) は高リスク (赤ゾーン) 群に該当した。最後に、ANCA 陽性腎炎と pauci-immune 型半月体形成性系球体腎炎 (ANCA 陰性を想定) の比較検討を行った。2012~2016 年の 5 年間に ANCA 陽性腎炎 888 例、pauci-immune 型半月体形成性系球体腎炎 35 例が登録されていた。Pauci-immune 型半月体形成性系球体腎炎でより尿蛋白量が多く (0.73 vs 1.42g/日、 $p=0.013$ )、半月体形成性系球体腎炎の頻度が高率であった (86.8 vs 100%、 $p<0.01$ )。

### 3. ネフローゼ症候群 WG

「日本ネフローゼ症候群コホート研究: JNSCS」微小変化型ネフローゼ症候群 (MCD)、膜性腎症 (MN)、巣状分節状系球体硬化症 (FSGS) いずれの群においても日本腎臓学会の腎生検レジストリーである J-RBR と年齢分布や病態がほぼ一致しており、外的妥当性が認められた。また、各種ネフローゼ症候群に対する治療の地域差についても検討し、ステロイドパルス治療や免疫抑制薬の使用に関して、地域差が認められることを確認し、治療選択においてエビデンス以外の経験などのバイアスが関与していることが示唆された。JNSCS-Ex 研究として追跡調査期間

をさらに5年間延長して予後調査を行うこととし、各施設において倫理申請を行い、追跡調査を開始した。

#### 4. 多発性嚢胞腎WG

##### 「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」

342例が登録された。男性132例(38.6%)、女性210例(61.4%)。平均年齢 $51.5 \pm 13.3$ 歳。合併症では肝嚢胞は272例(79.5%)、脳動脈瘤63例(18.4%)、心臓弁膜症67例(19.6%)を認めた。

2017/2/1時点の中間集計では、1年目329例(96.2%)、2年目312例(91.2%)、3年目290例(84.8%)、4年目245例(71.6%)、5年目173例(50.6%)が登録終了している。登録時をベースラインとしてANOVA解析すると、eGFR( $p = 0.0403$ )は有意に低下したが、両側腎容積( $p = 0.5286$ )に有意差を認めなかった。降圧療法は登録時273例(79.8%)、1年目260例(79.0%)、2年目244例(76.7%)、3年目226例(77.7%)、4年目196例(79.4%)、5年目133例(74.7%)に行われた。いずれの時期においても有意な治療頻度の差を認めなかった。トルバプタンによる治療は5年目において22例(12.7%)の症例に対して行われている。

##### 「常染色体優性多発嚢胞腎(ADPKD)患者を対象とした肝嚢胞に関するQOL調査」

対象群54例、コントロール群57例が登録され、計96例が3年目までの観察記録が終了した。登録時QOL調査ではFACT-Hep  $55.8 \pm 11.1$ 点(0-72点)、FANLTC  $72.6 \pm 13.9$ 点(0-104点)であった。FANLTC( $p=0.0499$ )、FACT-Hep( $p<0.0001$ )いずれも対象群とコントロール群の間で有意差を認めた。経年変化を1年後( $n=102$ )、2年後( $n=99$ )、3年後( $n=96$ )まで確認した。包括的QOLの経年変化は、 $p = 0.0082$ と肝嚢胞が大きい症例群の方が有意なQOLの低下を認めた。また、 $p = 0.0053$ と肝実質に対する嚢胞の割合が増大するにつれて包括的QOLが有意に低下した。肝特異的QOLも、肝嚢胞の割合が25%以上の群が有意なQOL低下を認めた( $p$

$= 0.0060$ )。肝嚢胞の割合が0-24%、25-50%、50-75%、75%以上の4群で比較すると、 $p = 0.0015$ と肝嚢胞が大きいほど有意な肝特異的QOLの低下を認めた。

#### 5. 移行(Transition)WG

回収率は、一次調査は51.9%(208/401診療科)、二次調査は80.1%(117/146診療科)であり、合計3138名のC-CKD患者の臨床情報が得られた。移行プログラムや移行メディカルスタッフを有している診療科は極めて限定的であった。転科できない主な理由は、患者や家族が望まない、小児医療サイドが転科を決断できない・転科に無関心などであった。移行医療の対象となる小児腎泌尿器疾患は多岐にわたることが明らかとなり、なかでもIgA腎症、微小変化型ネフローゼ症候群、先天性腎尿路奇形の頻度が高かった。最終学歴と就労状況は、一般データ(文部科学省学校基本調査、総務省国勢調査)と比較して、大学進学率はやや低く(43-44% vs 50%)、非就労の割合は高かった(21-24% vs 7-9%)。

##### <診療ガイドライン分科会>

現行ガイドラインは会員に十分浸透しており、診療の参考になっていると思われた。一方、情報量が多すぎる、読み込むための時間がないなどの問題点も指摘された。Mindsの評価は概ね良好(全体評価63~67%)であったが、いくつかの改善できる(すべき)点を指摘された。特に、“適用対象者となる集団(患者等)の視点や希望に関する情報をどのように集めたか。またその内容をどのようにガイドラインに反映したか。” “ガイドラインの推奨の適用にあたって考慮すべき資源(医療費)”、および“本ガイドラインの作成に関わった人の利益相反の開示および利益相反があった場合の対応”について、指摘を受けた。

最終年度にあたる平成28年度は今までのCQ設定、文献検索、J-KDR等からの疫学データを加味して、改訂版を作成した。腎学会、ならびに各疾患の関連学会からのパブリックコメン

トをインターネットを通じて募集し、最終版を作成した。今後、日本腎臓学会誌等で公表する。

## D. 考察

### < 疾患登録・調査研究分科会 >

#### 「日本における難治性腎疾患の実態解明：腎生検レジストリーを用いた検討及び疫学調査」

重点疾患を中心とした3年間の年齢層別の検討ならびにアンケートに基づく疫学調査により、わが国の腎臓病の構造は高齢化を反映して変化していることが推測された。

これらの結果を基に、平成27-28年度にはCGA分類高リスクを登録カテゴリー別に評価したが、非腎生検例を中心とする登録では、より腎機能障害が進行した状態で登録されていた。また高リスクのそれぞれの登録における主な臨床診断は、JRBRでは重点疾患であるIgA腎症を主とする慢性腎炎と一次性疾患を主とするネフローゼ症候群が約2/3を占めた。さらにJKDRではRPGNと代謝性疾患が増加し、CKD/CRFでは代謝性疾患が約1/4を示した。以上より、重点疾患はより重度の状態を示すことが明らかとなった。

このように非腎生検例登録では、重点疾患であるRPGNおよびネフローゼ症候群と診断され、かつ腎機能低下がより進行した状態である実態も明らかとなった。また、年齢層が進むにしたがって高リスクの比率は増加し、とくに高齢者では高率であることが示された。また、高齢者ネフローゼ症候群では、いずれの基礎疾患においても、臨床的に腎機能低下・低アルブミン血症・高度尿蛋白を示した。一方、治療反応性は保たれていたが、寛解の遅延とともに感染症などの合併症に留意する必要がある、高リスク患者であることを反映している。

この様に、重点疾患（IgA腎症、RPGN、ネフローゼ症候群）、特に高齢者はより糸球体係蹄障害が進行した状態で登録されていた。また、非腎生検例・DM・CKD/CRF登録では、わが国の慢性維持透析導入者の半数以上を占める代謝性疾患（DM）および腎硬化症の比率が増加することも明らかとなった。

この結果より、平成28年度の調査では、高リスク例や重点疾患の早期発見を考慮して、現在推奨されている慢性腎臓病(CKD)・病診連携紹介基

準を用いた検出率についても検討したところ、全例がこの病診連携基準で検出可能であった。今後、超高齢者を含む重点疾患の実態をより詳細に把握するとともに、腎臓病の病診連携紹介基準を有効に活用した高リスク腎臓病の早期発見・治療を念頭に置いた腎疾患診断・診療指針の検討が必要と考えられた。

さらに、疫学調査から示された患者数動向の変化に関して、その要因をJ-RBR/J-KDR、DPC等の調査手法により相互補完しながら検証し、継続的に観察すべきと考えられた。

### 1. IgA腎症WG

「IgA腎症前向きコホート研究（J-IGACS）」平均35~43か月間の経過観察において、腎生存率（血清Crの1.5倍化）は透析導入リスク4群間、C-Grade3群間、H-Grade4群間で有意差を示し、低リスク群、C-Grade、H-Gradeに比べて他群の腎生存率が有意に低かった。蛋白尿の寛解率は透析導入リスクの4群間、C-Gradeの3群間、H-Gradeの4群間で有意差を示し、低リスク群、C-Grade、H-Gradeでいずれも70-80%と高い寛解率が得られていた。

#### 「IgA腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究」

扁摘・パルス群ではパルス群と比較して、血清Crの1.5倍化および2.0倍化の累積発生率が有意に少ないことが明らかとなったことから、扁摘・パルス療法はステロイドパルス療法に比べて、腎予後の改善の点で有用であることが示唆された。

#### 「IgA腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究」

Oxford分類は再現性、外的妥当性が担保された国際的な病理組織分類であり、この分類を用いた予後予測スコアが開発されることは臨床的に意義深い。

本研究は国際共同研究であり、様々な人種、病態、治療法の患者が登録される予定である。

健診システムが整備されたわが国におけるIgA腎症には、発症早期かつ軽症な段階で診断される患者が多く、扁摘・ステロイドパルス療法などの積極的治療により尿所見が寛解に至る症例が多いことなど、諸外国とは違ったユニ



ークな背景と特徴がある。このため、わが国が本研究に参加することで、様々な IgA 腎症患者を含んだ予後予測モデルが構築されることが期待される。

### 「IgA 腎症病理班」

前向き研究の病理診断：多施設共同研究で進めている IgA 腎症の前向き研究の登録症例数は 1132 例であるが、現在までの病理班での病理診断の症例数は 688 例である。さらに症例の病理標本のバーチャルスライド作成と病理診断を進める必要がある。

病理診断の病変に対する 5 人の病理医の再現性：Oxford 分類の各病変の定義は再現性のよい分類で、日常の診断に利用できる。Oxford グループが抽出した予後に関係する 4 病変のうち E および S の再現性は不良で、これらの病変の有無の定義を再検討する必要がある。

腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関：eGFR はメサングウム増殖とも弱い相関がみられたが、主に全節性硬化、分節性硬化、線維性半月体、間質病変などの慢性病変と有意な相関がみられた。蛋白尿は急性病変、慢性病変ともに有意な弱い相関がみられた。特に小児患者では急性病変との相関を認めた。

JHG 分類と Oxford 分類の腎機能予後ならびに蛋白尿予後の識別能力：lumped system の JHG 分類は腎機能予後ならびに蛋白尿改善の予測に関して、早期から進行期のコホートに対応できる適応性を持っていた。一方、split system の Oxford 分類は IgA 腎症の進行期にのみ適応することが判明した。

IgA 腎症における扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性：進行性 IgA 腎症において尿蛋白寛解、臨床的寛解に関する治療効果は組織障害が高度な症例で扁桃摘パルスのパルス単独に対する優位性が示された。一方、組織障害が高度でない症例においては治療効果に差はなかった。組織重症度 以上、慢性病変 20% より大が扁桃摘パルスの適応の目安になる可能性が示唆された。扁桃摘ステロイドパルス療法は病理解の重症度に応じて採用すべきである。

## 2. 急速進行性糸球体腎炎 WG

RPGN の診療指針の作成、その検証の結果、わが国の RPGN 診療は早期発見が実行されつつあり、確実な進歩を遂げていることが判明している。一方で、更なる診療の向上、具体的には診

療ガイドラインの改訂のためのエビデンスの獲得が求められている。

### 「ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV-RPGN)」

RPGN 症例の大半を占める ANCA 関連血管炎について、難治性血管炎研究班と共同で前向き研究 (RemIT-JAV-RPGN) を計画、開始した。厚生労働省難治性疾患克服研究事業の関連 2 研究班間での共同の前向きコホート研究であり、生命予後に大きく左右する腎障害中心の RPGN 側と、全身性血管炎の症候が中心となる難治性血管炎側が共同でコホート研究を実施することにより、ANCA 関連血管炎の実像を着実に捉える症例の集積が可能となると考えられる。さらに初期治療法、寛解維持療法、再燃時治療法、腎病理評価、合併症評価、生体試料バンクの作成など多くの課題に対応する研究内容であり、ANCA 陽性 RPGN の標準的な診療法の確立のためのエビデンス作出に大きく寄与する可能性が高い。厚生労働省の関連する複数班で協同して実施することにより、診断指針、診療指針の整合性が着実に図られ、他の研究の規範となる研究となることが期待出来る。

### 「RPGN アンケート調査」

平成 8 年の RPGN 分科会設立当初から継続的に実施してきた RPGN アンケート調査は、過去の診療指針、診療ガイドラインに活用する多くのデータを供給してきた。近年の調査においても、全国的な早期発見の推進を裏付けるように、診断時の腎機能は改善傾向にあることが示している。早期発見、疾患知識の普及、診療の進歩により、RPGN の生命予後は経年的に着実に改善してきた。その一方で、腎死に至る症例は増加していた。日本透析医学会の調査では我が国の透析導入例における RPGN のしめる割合は 1.4% に達しており年々増加している。高度腎障害症例の生命予後の改善以外に、症例全体の高齢化がその背景にあると推察でき、RPGN 症例においても維持治療期の慢性腎臓病管理の重要性が浮き彫りとなったと同時に維持治療期の適切な管理法の開発が求められる。腎機能別に腎予後を検討すると、腎機能予後の改善したのは治療開始時血清クレアチニン 3.0mg/dl 未満の患者で、治療開始時血清クレアチニン 3-6mg/dl の患者群の腎機能予後は改善が認められず (CEN(2012) 16:580-588) 腎機能障害の進ん

だ ANCA 関連血管炎の腎予後改善のための治療法の開発が必須である。このような腎予後改善を目的とした検討は今後のさらなる高齢化社会を迎えるにあたり、RPGN 研究における重要な課題としてあげられる。

#### 「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」

平成 19 年から日本腎臓学会と共同で設立・運用されている JKDR/JRBR は、近年の本邦の腎疾患疫学を把握するのに代表的な症例群である。登録された RPGN 症例の臨床病理所見結果から J-RBR 臨床診断に RPGN の占める割合は、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群に次ぐ 3 番目の頻度を占め、MPO-ANCA 陽性腎炎で約半数を占めることが示された。さらに臨床病理像の関連性（RPGN の頻度、半月体形成性腎炎の頻度）を明確にし、慢性腎臓病の CGA 分類ヒートマップではほとんどの症例が高リスク群に該当するという現実をあらためて浮き彫りとしている。これらの結果は、今後の診療ガイドライン作成の基礎資料となることが期待される。今後は JKDR/JRBR の予後調査が計画されている。これまで後ろ向きの症例集積しかなかった大規模データを前向き観察データとして確認できる可能性があり、実現すればよりエビデンスレベルの高い成果を得ることが可能となる。

最後に、本 WG の対象疾患 RPGN、抗 GBM 抗体腎炎が指定難病に認定された。2 疾患の指定難病認定は、研究班が平成 8 年からの継続してきた研究の最大の成果である。今後、難病申請時に記載される臨床調査票を用いた疫学調査等への展開が期待される。

### 3. ネフローゼ WG

日本ネフローゼ症候群コホート研究（JNSCS）には全国の主たる医療施設の多くが参加し、日本腎臓学会の登録事業（J-RBR/J-KDR）と連携する形で順調に進行している。有効症例数 396 例の一次性ネフローゼ症候群が登録されており、JNSCS-Ex 研究として、さらに追跡調査機関を 5 年延長しており、合計 10 年の長期コホートとなる。これは、世界的にみても有数の前向きコホートである。

JNSCS における外的妥当性を検討するために、JNSCS と J-RBR の患者背景を比較したが、成人 MCD と MN については JNSCS と J-RBR の腎生検時（診断時）の年齢や検査所見などほぼ同等であり、JNSCS で得られた知見は、J-RBR、さらには

日本全体のネフローゼ症候群に反映できると考えてよいと推察でき、今後 JNSCS を用いた研究結果が期待できる。一方、FSGS については、JNSCS で得られた知見を解釈するうえでは、JNSCS の方が J-RBR より尿蛋白が多く、血清アルブミン値が低いということを考慮する必要があるものの、同様にさらなる解析結果が期待できる。

実際、JNSCS 研究を用いて免疫抑制薬の使用に与える因子を解析したところ、興味深い解析結果が得られた。日本腎臓学会からエビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドラインが出されているが、日常臨床において実際の程度これらのガイドラインに沿った治療が行われているかは明らかではない。また、プレドニゾロン以外の免疫抑制薬の投与に関して、どのような因子が影響しているかも不明である。MCD および MN に対する、免疫抑制療法 2 か月以内の静注メチルプレドニゾロン投与に影響する因子を検討したところ、地域差がみられることが判明した。これは、免疫抑制薬の選択に当たって、エビデンスだけでなく、経験に基づいた診療が行われていることが示唆される。

JCNS-In 研究として J-CKD-DB 研究と連携し、電子カルテから直接データを抽出するシステムであるコホートメーカーを開発している。このようなシステムにより詳細な解析が行えると考えている。さらにネフローゼ症候群をきたす希少疾患についてもレジストリー登録を行うこととし、MPGN について解析を行った。今後も C3 腎症についても補体学会とも連携してレジストリー登録を行い、病型診断や予後調査なども進めていく。

### 4. 多発性嚢胞腎 WG

JPKD コホート研究では、腎容積の継時的な増加、腎機能の継時的な低下を認めた。約 80% の症例では降圧剤が投与され、そのうち RA 系降圧薬は約 80% の症例に投与されていた。J-PKD コホート研究は日本の唯一の PKD コホートであり、日本人の PKD の自然史ならびに治療介入の実態について調査を継続する。

包括的および肝特異的 QOL は経年変化でも、肝嚢胞 <25% の対象群と比較して >25% の対象群

では有意な QOL の低下を認めた。しかし肝嚢胞の割合を 25%おきに比較すると、75%を超える群では 75%以下の 3 群と比較して明らかに有意な QOL を認めたことから、cut off 値を 75%とした場合の臨床的因子の比較も加えることにした。ADPKD における包括的および肝特異的 QOL は肝嚢胞占拠率の増大に伴って悪化した。今後、具体的にどの程度肝嚢胞が存在すると QOL が悪化するのか、QOL に影響する因子は何か検討していく。

## 5. 移行(Transition)WG

本調査結果より、わが国における移行医療の認知と理解は低く、移行医療を広く啓発し、かつ実践する必要性と小児医療と成人医療間の treatment gap を埋める移行医療ガイドを作成する必要性が示された。

### < 診療ガイドライン分科会 >

今まで、特定の施設や疾患領域以外に、ガイドラインの臨床・教育現場への普及率や QI を測定する試みはほとんど無かった。今回の普及率や QI 調査は、既存ガイドラインをより臨床現場に有用度の高いものへと改訂するため有用なものと考えられる。Minds からの評価も含めて、今後予定しているガイドライン全面改訂の際には活用できると考えられる。

## E . 結論

本研究で取り組んでき腎臓疾患レジストリーは順調に登録数の伸びを見た。蓄積した登録データをもとに行った疫学的調査により、新規受療者数、希少疾患を含む本邦での腎臓疾患患者数動向の変化とその要因、腎組織診断数が明らかとなった。

重点疾患は慢性腎臓病(CKD)・病診連携紹介基準で検出可能であった。また、今後の人口動態の変化による重点疾患の構造変化が推測され、これに対応した超高齢者を含む早期発見・治療を念頭に置いた腎疾患の診療連携・指針整備および基礎となる病理診断が重要と考えられた。

特に重点 4 疾患 ( IgA 腎症、急速進行性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎 ) を

対象とした二次研究においては、本邦における疫学的あるいは今後の治療指針の礎となる数多くの知見が得られた。今後も各疾患の本邦での患者数や治療実態の把握とともに、疾患毎に計画立案された臨床学的あるいは病理結果による予後推定因子、治療介入効果検討を通じて、診療ガイドラインの改定の着実な進展をもたらす臨床的エビデンスの創出を継続すべきであると考えられた。

昨年度に当研究班が発表した、わが国で初となる「エビデンスに基づく診療ガイドライン」は、本邦での今後の腎臓診療の標準化に大きく寄与するものと期待できる。今後は、ガイドラインの運用状況の調査に基づき、診療ガイドラインの普及と診断基準・重症度分類・治療指針の再検証を通じた、さらなる診療ガイドラインの改訂が、疾患のアウトカム改善のために極めて重要な課題となると考えられる。その第一歩として、CI を定めて遵守率を調査していく必要がある。

また小児腎疾患の成人医療への移行に関しては、当研究で小児科医と内科医双方による、強固な協力体制のもと、本年度ステートメントを発表したが、これは世界でも例をみない試みである。今後は腎疾患診療ガイドラインへの移行に関する追加を目標としたエビデンスの集積や、実際の診療現場で移行システム構築が課題としてあげられる。

## F . 健康危険情報

該当なし。

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) Yuzawa Y, Yamamoto R, Takahashi K, Katafuchi R, Tomita M, Fujigaki Y, Kitamura H, Goto M, Yasuda T, Sato M, Urushihara M, Kondo S, Kagami S, Yasuda Y, Komatsu H, Takahara M, Harabuchi Y, Kimura K, Matsuo S. Evidence-based clinical practice guidelines for IgA nephropathy 2014. Clin Exp Nephrol . 2016 Aug;20(4):511-35.

- 2) Arimura Y, Muso E, Fujimoto S, Hasegawa M, Kaname S, Usui J, Ihara T, Kobayashi M, Itabashi M, Kitagawa K, Hirahashi J, Kimura K, Matsuo S. Evidence-based clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis 2014. Clin Exp Nephrol. 2016 Jun;20(3):322-41.
- 3) Nishi S, Ubara Y, Utsunomiya Y, Okada K, Obata Y, Kai H, Kiyomoto H, Goto S, Konta T, Sasatomi Y, Sato Y, Nishino T, Tsuruya K, Furuichi K, Hoshino J, Watanabe Y, Kimura K, Matsuo S. Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. Clin Exp Nephrol. 2016 Jun;20(3):342-70.
- 4) Horie S, Mochizuki T, Muto S, Hanaoka K, Fukushima Y, Narita I, Nutahara K, Tsuchiya K, Tsuruya K, Kamura K, Nishio S, Suwabe T, Ubara Y, Ishimura E, Nakanishi K, Furukawa K, Kimura K, Matsuo S. Evidence-based clinical practice guidelines for polycystic kidney disease 2014. Clin Exp Nephrol. 2016 Aug;20(4):493-509.
- 5) Hattori M, Iwano M, Sako M, Honda M, Okada H, Akioka Y, Ashida A, Kawasaki Y, Kiyomoto H, Terada Y, Hirano D, Fujieda M, Fujimoto S, Masaki T, Maruyama S, Matsuo S: Transition of adolescent and young adult patients with childhood-onset chronic kidney disease from pediatric to adult renal services: a nationwide survey in Japan. Clinical and Experimental Nephrology 20:918-925, 2016

## 2 . 学会発表

- 1) 丸山 彰一(名古屋大学腎臓内科)、横山 仁(金沢医科大学腎臓内科)、服部 元史(東京女子医科大学腎臓小児科)、成田 一衛(新潟大学第二内科)、岡田 浩一(埼玉医科大学腎臓内科)「公的研究報告(AMED等)-1 難治性腎疾患に関する調査研究班の研究成果と課題」第59回日本腎臓学会学術総会(横浜)2016/6/17

## H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

### 1 . 特許取得

なし。

### 2 . 実用新案登録

なし。

### 3 . その他

なし。

組織図

